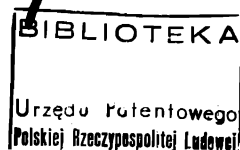


COye/103/32



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47774

Kl. 12 o, 16
Kl. internat. C 07 c

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania D-pantotenolu

Patent trwa od dnia 19 marca 1962 r.

D-pantotenol czyli 3'-hydroksypropyloamid kwasu D-1,3-dwuhydroksy-2,2-dwumetylopropanokarboksylowego posiada czynność witaminową kwasu pantotenowego i dzięki temu jest szeroko stosowany w lecznictwie i kosmetyce. Otrzymuje się go w sposób znany z patentów szwajcarskich nr nr 227706 i 239754 przez reakcję laktonu D-1,3-dwuhydroksy-2,2-dwumetylopropanokarboksylowego czyli tak zwanego D-pantolaktonu z 3-hydroksypropyloaminą. Aby otrzymać niezbędny do tej reakcji D-pantolakton wychodzi się z pantolaktonu racemicznego. Otrzymuje się go w sposób znany z artykułów: E. T. Stiller, A. Harris, J. Finkelstein, J. Am. Chem. Soc. 62, 1785 (1940) i Z. Lipski, T. Sikorska, R. Jaworska, Z. Bury — Przemysł Chemiczny 40, 215 (1961). A mianowicie z racemicznego laktonu otrzymuje się sól np. sól sodową racemicznego pantokwasu, a tę przez

reakcję z optycznie czynnymi zasadami przeprowadza się w mieszaninę soli diastereoizomerycznych. Z tej mieszaniny wyodrębnia się przez frakcjonowaną krystalizację czystą sól D-pantokwasu. Sól tę rozkłada się następnie działaniem alkaliu i po usunięciu zasady optycznie czynnej przeprowadza się laktonizację D-pantokwasu przez ogrzewanie w kwaśnym środowisku. D-pantolakton ekstrahuje się ze środowiska reakcji przy pomocy chloroku etylenu lub chloroformu. Po odpędzeniu rozpuszczalnika surowy D-lakton poddaje się krystalizacji a następnie kondensuje się z 3-hydroksypropyloaminą.

Znany i opisany powyżej sposób syntezy D-pantotenolu jest skomplikowany, wymaga dużej ilości operacji, a przez to jego ogólna wydajność jest niska.

Okazało się, że jeżeli sól diastereoizomeryczną D-pantokwasu i optycznie czynnej zasady L/+/treo-1-p-nitrofenylo-2-aminopropandiolu-1,3 zwanej L/+/treo-aminą, która jest znany środkiem stosowanym do rozdzielania racemicz-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są mgr inż. Romana Jaworska i mgr inż. Wiesław Lewenstein.

nych kwasów, poddać reakcji z 3-hydroksypropyloaminą w bezwodnym roztworze etanolowym na gorąco, zachodzi reakcja wymiany kationów, w wyniku czego wytrąca się wolna L/+/-treo-amina, a w roztworze pozostaje związek D-pantolaktonu z 3-hydroksypropyloaminą. Związek ten po odwodnieniu do amidu, co szczególnie korzystnie zachodzi podczas azeotropowej destylacji z węglowodorami aromatycznymi, daje D-pantotenol.

Sposób według wynalazku skracca proces syntezy D-pantotenolu o szereg operacji i zapewnia ogólną wydajność syntezy w stosunku do wyjściowego racemicznego pantolaktonu, znacznie wyższą niż osiągana w sposób znany.

Przykład. 26 g racemicznego pantolaktonu wprowadzono do 66 ml wody i dodano 51,2 ml 4n wodorotlenku sodowego. Po wymieszaniu ogrzano do temperatury 90° i utrzymywano w tej temperaturze przez 10 minut. Po ochłodzeniu zobojętniono nadmiar ługu do pH 7. Na otrzymany roztwór wodny działano wodnym roztworem siarczanu L/+/-treo-aminy, której ilość w roztworze wynosiła 52,1 g. Utrzymywano mieszaninę w 90° przez 15 minut, po czym oddestylowano wodę pod zmniejszonym ciśnieniem nie przekraczając 60°. Do wysuszonej krystalicznej pozostałości dodano 400 ml bezwodnego etanolu i mieszano utrzymując w temperaturze 70° w ciągu 20 minut. Odsączono nierozpuszczony siarczan sodowy i przepłukano go gorącym etanolem. Przesącz oziębiono do 10° i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym odsączono osad stanowiący 36 g (0,1 mol) soli D-pantokwasu z L/+/-treo-aminy. Sól tę zmieszano z 7,5 g (0,1 mol) 3-hydroksypropyloaminy i 60 ml bezwodnego etanolu i ogrzewano w ciągu 30 minut do tempe-

ratury 50° podczas mieszania. Następnie ochłodzono do temperatury -3° i odsączono wydzieloną L/+/-treo-aminę. Z przesączu oddestylowano etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Do syropowatej pozostałości dodano 100 ml ksyleny i oddestylowano azeotrop woda — ksylen, a następnie resztki ksyleny oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 10-krotnej ilości wody, dodano węgla aktywnego, ogrzano do 50° i przesączono. Ostudzony roztwór oczyszczano dalej przy pomocy wymiennicy jonowych, po czym usunięto wodę przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze nie przekraczającej 60°. Otrzymano 16,8 g D-pantotenolu w postaci barwnej, gęstej cieczy o refrakcji n_D^{20} 1,497.

Wydajność wyniosła około 33% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na racemiczny pantolakton.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania D-pantotenolu z pantolaktonu racemicznego i 3-hydroksypropyloaminy, znamienny tym, że na uzyskaną w znany sposób sól diastereoizomeryczną D-pantokwasu i L/+/-treo-aminy działa się 3-hydroksypropyloaminą w bezwodnym roztworze etanolowym w celu wymiany kationów, a otrzymaną sól D-pantolaktonu z 3-hydroksypropyloaminą odwadnia się do amidu przez azeotropową destylację z węglowodorami aromatycznymi.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy